CORSO INTEGRATO DI GENETICA

a.a.2011-2012

Prof. Pier Franco Pignatti

29.11.2011

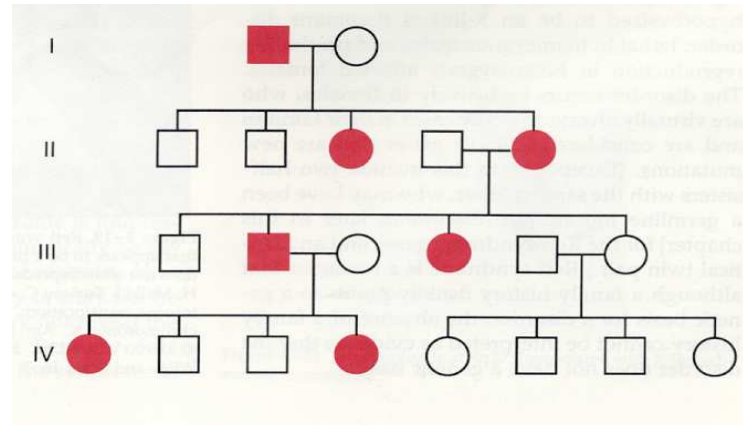
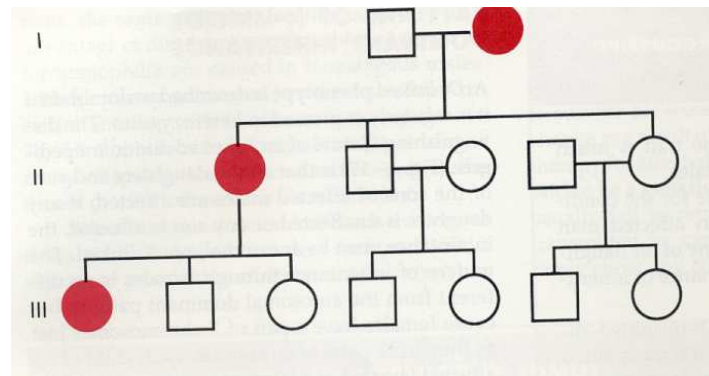
Lezioni N. 43-44

Ereditarietà XD, Y, Mit

(Neri Genuardi cap. 6,29)

Ered. oloandrica, ered.materna, eteroplasmia, aplotipo, evoluzione umana

XD
EREDITERIETA' DI CARATTERI LEGATI ALLA X TRASMESSI IN MODO DOMINANTE

Alberi genealogici ereditarietà XD

Thompson & Thompson, Genetics in Medicine, Sanunders 1986

Caratteristiche ereditarietà XD

- Maschi affetti hanno figlie affette e figli sani
- Femmine affette hanno il 50% delle figlie e dei figli affetti
- Le femmine hanno solitamente espressione più lieve della malattia

Alcune malattie XD

Tabella 7.3 Esempi di caratteri dominanti legati all'X nell'uomo

Sindrome di Alport
Gruppo sanguigno Xg
Pseudoipoparatiroidismo
Rachitismo vitamina D-resistente
Incontinentia pigmenti*
Sindrome di Rett*

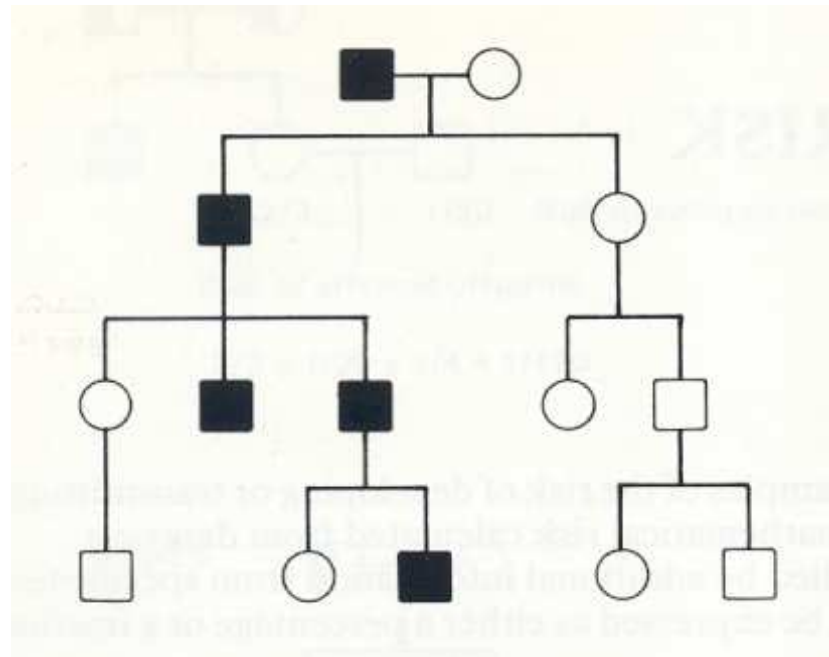
* Letale nel maschio emizigote.

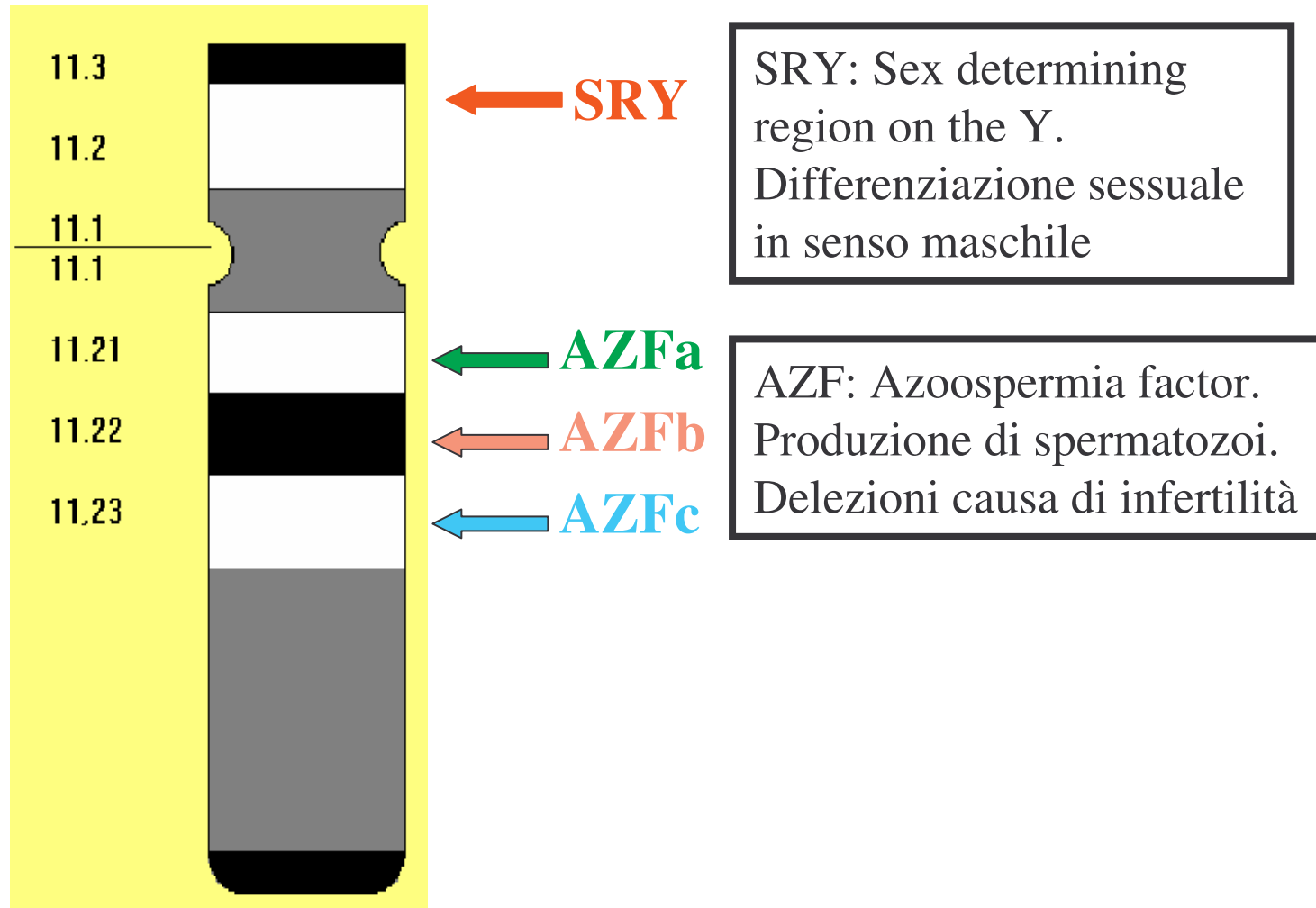
S.Rett: regressione sviluppo sistema nervoso con ritardo mentale scoliosi spasticità. Solo femmine affette. Bimba con caratteristico strizzamento delle mani. Mutazioni MeCP2, proteina che lega MetilCpG. Silenziamento trascrizionale geni bersaglio neuroni/glia

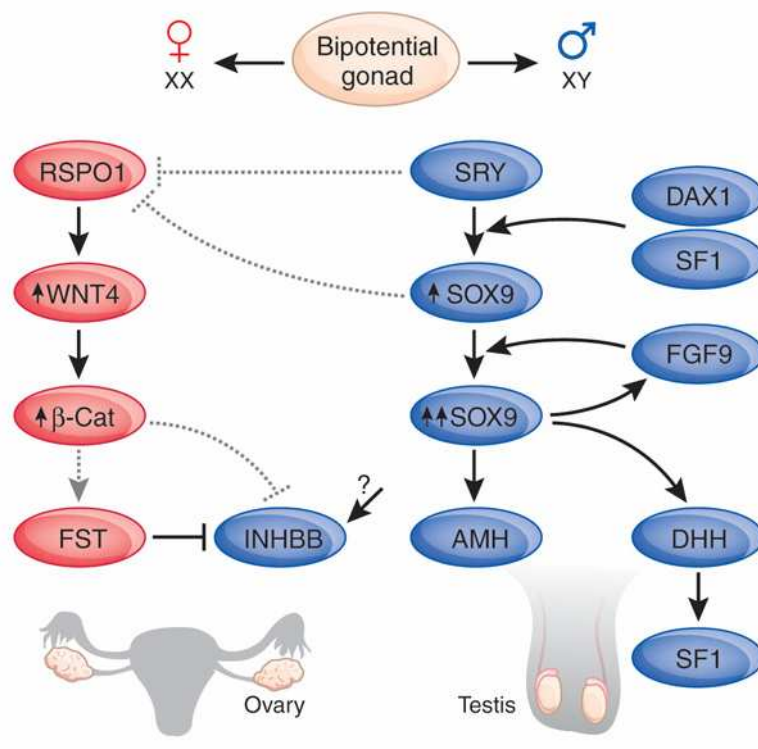
cr. Y

EREDITARIETA' DI CARATTERI LEGATI AL CROMOSOMA Y

Schema di ereditarietà legata al cr.Y

Ereditarietà oloandrica o "paterna"

Kingston, ABC of Clinical Genetics, BMJ 1989

GENI sul CROMOSOMA Y UMANO

Determinazione del sesso

In assenza di SRY aumenta il livello di RSPO1 che stimola WNT4 e beta cetenina producendo un ovario

Nella gonade SRY positiva bipotente, SRY con DAX e SF1 attiva SOX9. SRY eSOX9 reprimono la via ovarica

Matzuk MM e Lamb DJ, 2008

Appaiamento meiotico cr. X e Y

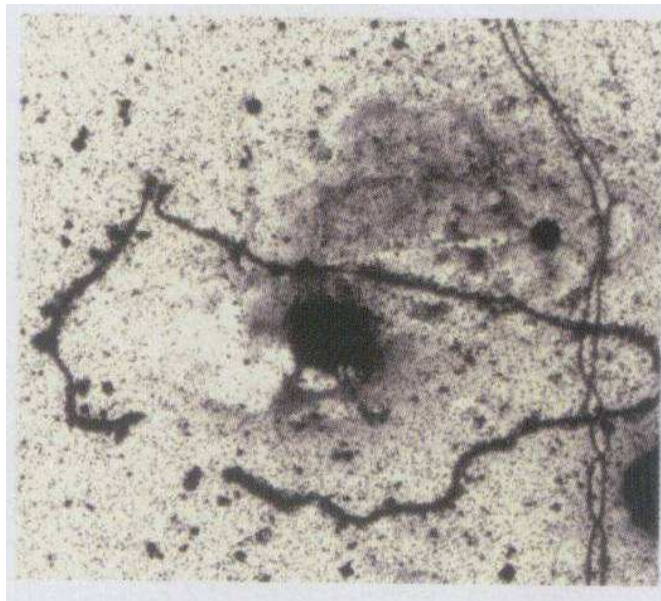
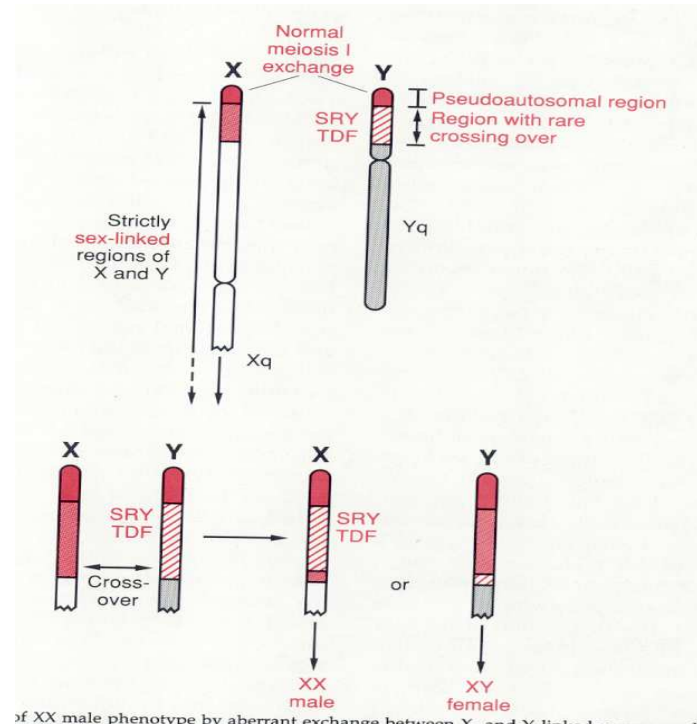



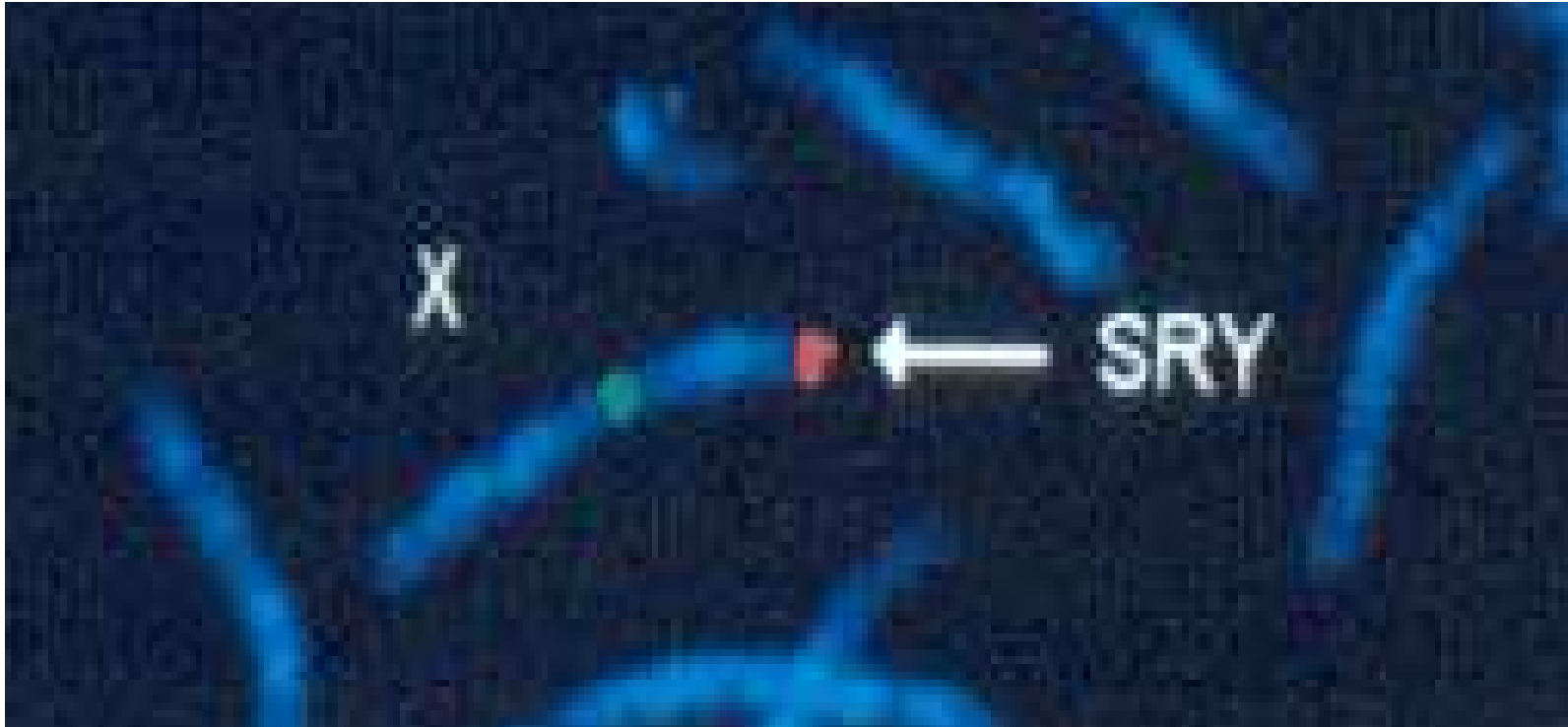
Figure 7.5 – Electron micrograph showing the X and Y chromosomes paired in prophase I of meiosis through the pseudoautosomal regions at the tips of their short arms. Reproduced from Connor and Ferguson Smith (1991) *Essential Medical Genetics*, 3rd edn, with permission from Blackwell Publishing, Oxford.

Read A e D Donnai New Clinical Genetics 2° ed. Scion 2011

MASCHI XX e FEMMINE XY

Sex reversal:
Scambio anomalo di sequenze X e Y, seguito da fecondazione con spermatozoo ricombinante

Maschi XX: fenotipo maschile o ambiguo o ermafroditi
Femmine XY: infertili (tipo Turner)

Thompson & Thompson, Genetics in Medicine, Saunders 1986 Fig 10-5

INVERSIONE DEL SESSO PER TRASLOCAZIONE SRY

La FISH mostra una traslocazione t(X;Y) (p22.3; p11.2) in un maschio XX. La sonda per SRY è un mix di sequenze locus specifiche (in rosso). Il centromero di X è ibridato con una sonda di sequenze alfa-satelliti (in verde). In cellule normali il segnale rosso si osserva solo sull'Y

Thompson & Thompson, Genetica in Medicina, Idelson-Gnocchi 2005, Fig C-27

Mt
EREDITARIETA’ DI CARATTERI LEGATI AL DNA MITOCONDRIALE

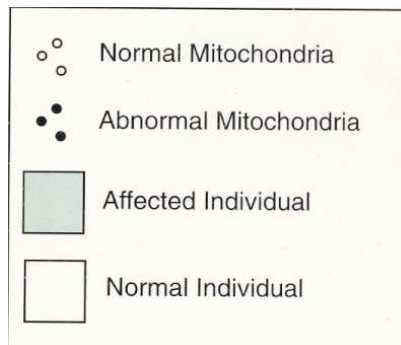
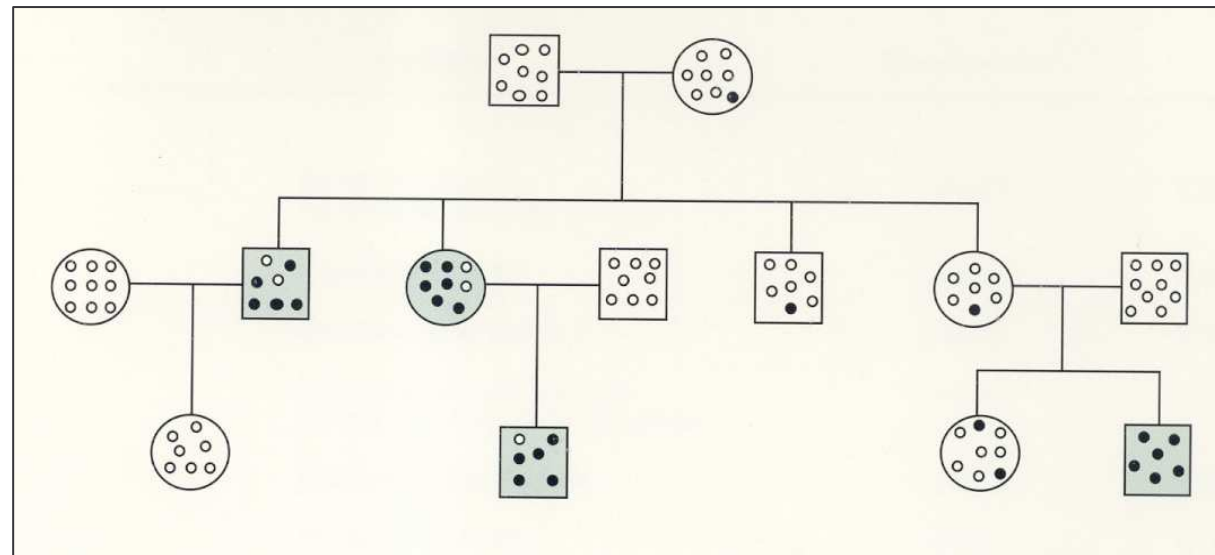
EREDITARIETA' MITOCONDRIALE

Segregazione replicativa mtDNA

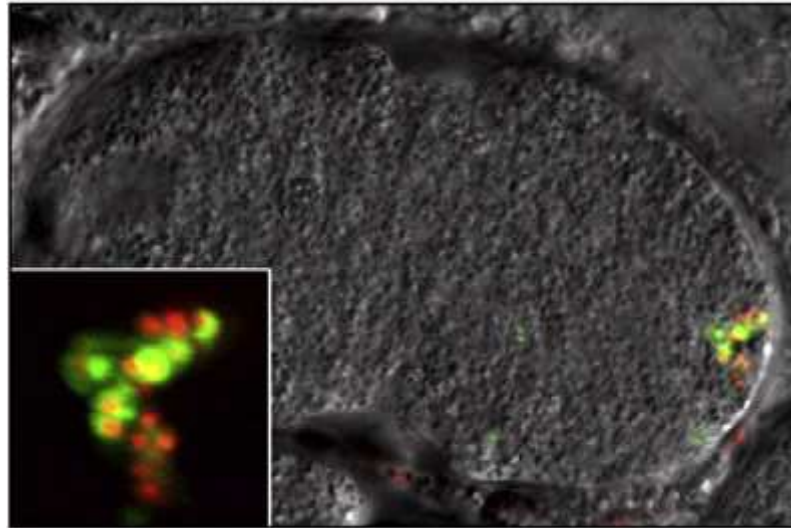
Normal Mitochondria

Abnormal Mitochondria

Affected Individual

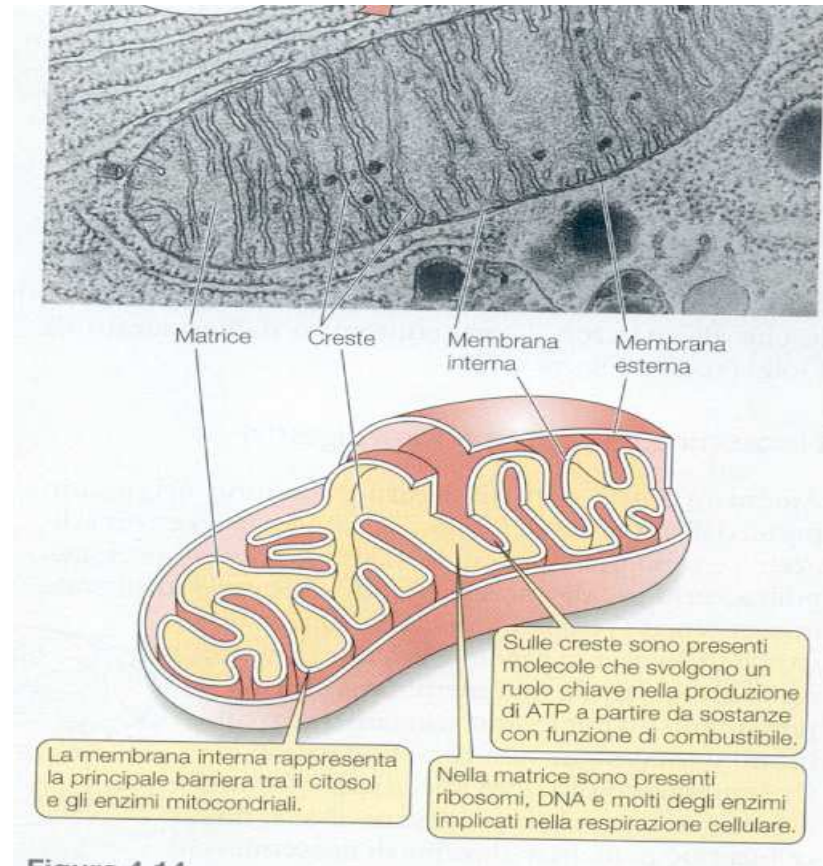
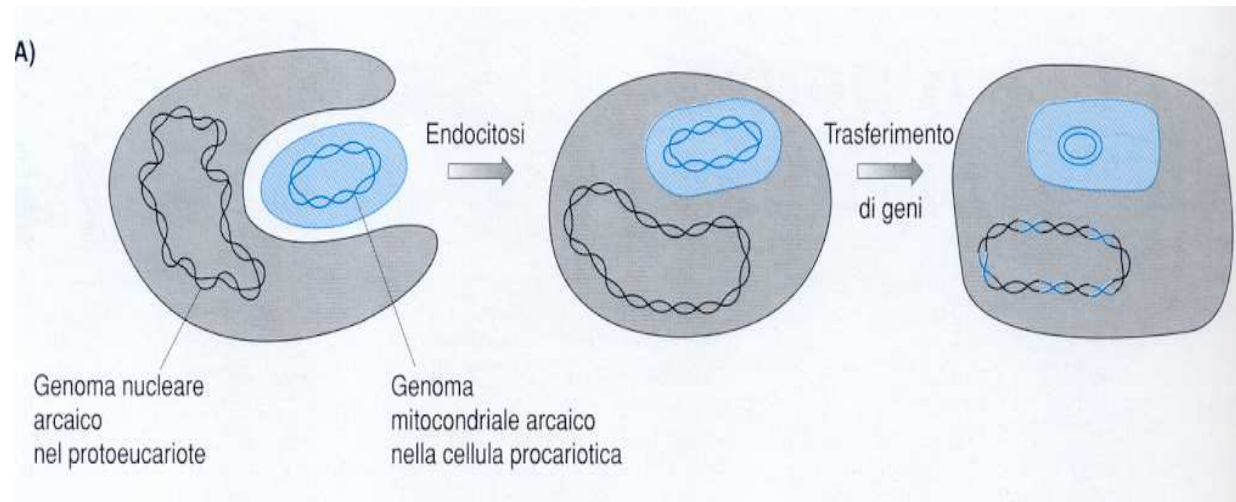
Normal Individual

EREDITARIETA’ MITOCONDRIALE

- I figli e le figlie di donne affette sono a rischio di essere affetti (ereditarietà materna, ereditarietà citoplasmatica)
- I maschi non trasmettono il carattere
- C’è variabilità di espressione del carattere

Degradazione dei mitocondri paterni

Poco dopo la fertilizzazione gli autofagosomi (in verde) confluiscono attorno al sito di penetrazione degli spermatozoi nel citoplasma dell'oocita e inglobano selettivamente i mitocondri paterni (in rosso) che vengono poi degradati nei lisosomi durante la embriogenesi

Sato M e Sato K, 13 ottobre 2011

IL MITOCONDRIO

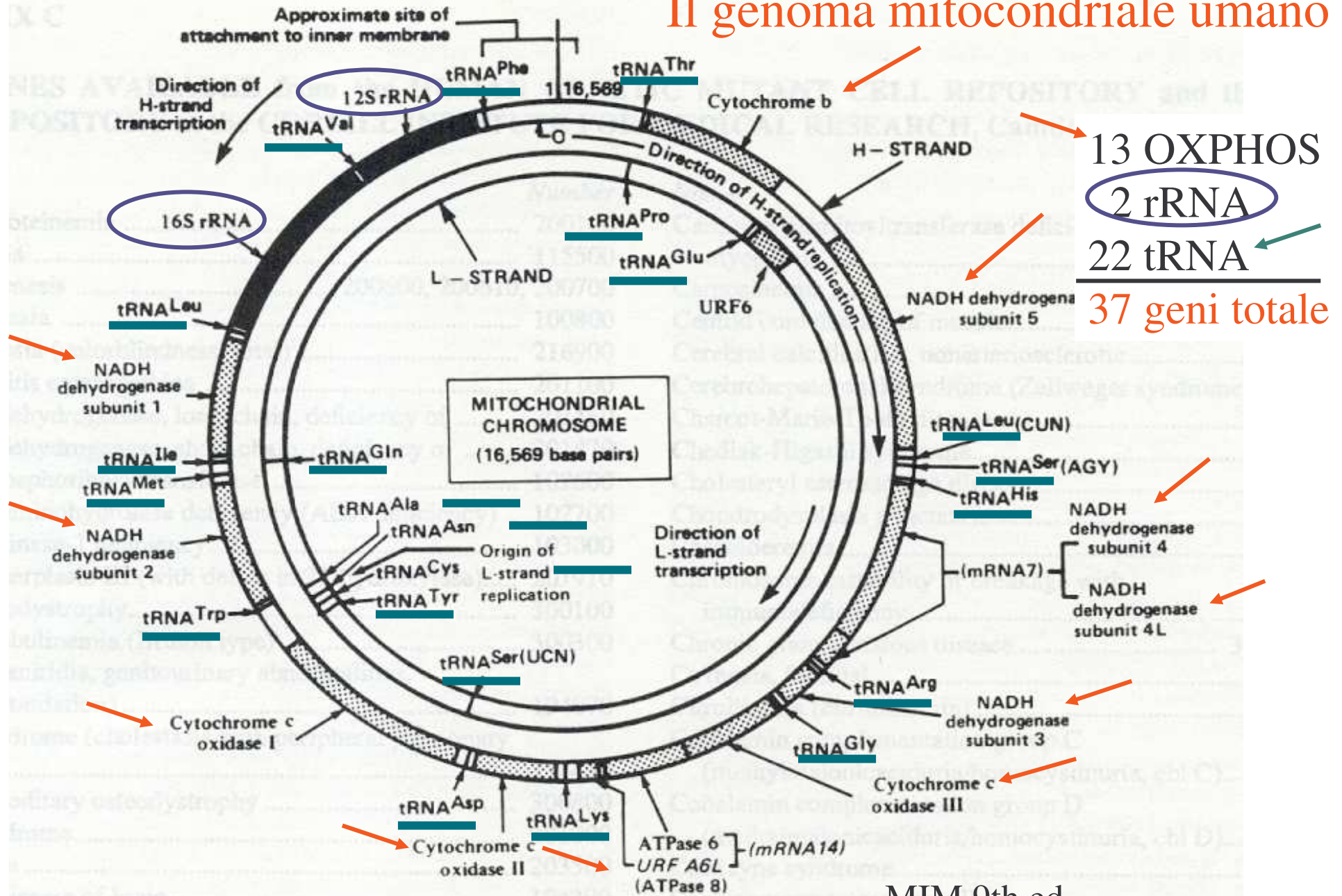
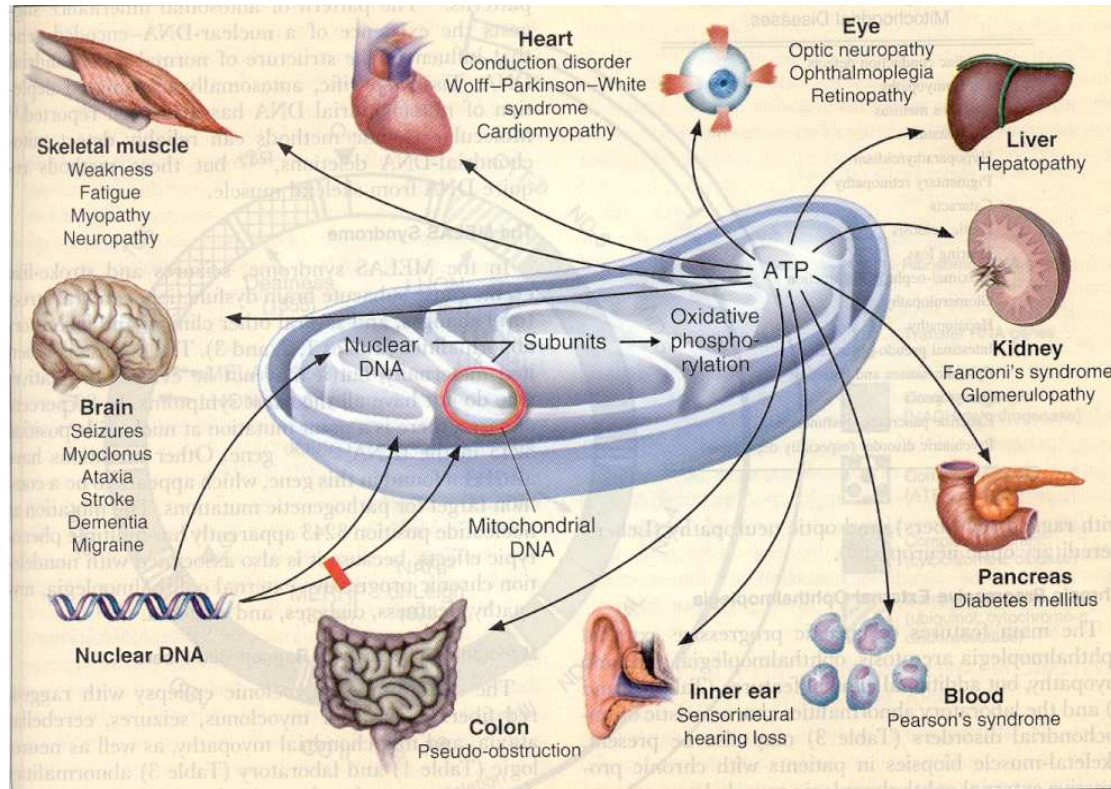
Purves Sadava Orians Heller, Elementi di Biologia e Genetica, Zanichelli 2005

ORIGINI DEL GENOMA MITOCONDRIALE

Il mtDNA umano deriva probabilmente da endocitosi di un procariote da parte di una cellula precursore degli eucarioti. Dopo l'endocitosi, parte dei geni procariotici sono stati trasferiti al protoeucariote, lasciando un genoma mitocondriale ridotto

Strachan e Read, Genetica Umana Molecolare, UTET 2001, Fig14.1

mtDNA e nDNA umani

mtDNA	nDNA
16.569 bp	3.000.000.000 bp
circolare	lineare
4-10 molecole/mit	23 coppie cromosomi
37 geni	c. 25.000 geni

nDNA/mtDNA=180.000 x; geni n/ geni mt=675 x:
i geni mt sono più condensati dei geni n

Il genoma mitocondriale umano
13 OXPHOS
2 rRNA
22 tRNA
37 geni totale
Approximate site of attachment to inner membrane
Direction of H-strand transcription
12S rRNA
tRNA Phe
1/16,569
tRNA Thr
Cytochrome b
tRNA Val
O
H – STRAND
Direction of H-strand replication
16S rRNA
tRNA Pro
tRNA Glu
L – STRAND
URF6
NADH dehydrogena subunit 5
tRNA Leu
NADH dehydrogenase subunit 1
MITOCHONDRIAL CHROMOSOME (16,569 base pairs)
tRNA Leu (CUN)
tRNA Ile
tRNA Gln
tRNA Ser (AGY)
tRNA Met
tRNA His
tRNA Ala
tRNA Asn
NADH dehydrogenase subunit 4
NADH dehydrogenase subunit 2
Origin of L-strand replication
Direction of L-strand transcription
tRNA Cys
(mRNA7)
tRNA Tyr
NADH dehydrogenase subunit 4L
tRNA Trp
tRNA Ser (UCN)
tRNA Arg
NADH dehydrogenase subunit 3
Cytochrome c oxidase I
tRNA Gly
Cytochrome c oxidase III
tRNA Asp
tRNA Lys
ATPase 6
(mRNA14)
URF A6L (ATPase 8)
Cytochrome c oxidase II
FIGURE B4. The Mitochondrial Chromosome
MIM 9th ed
Johns Hopkins Un Press 1990

PATOLOGIE MITOCONDRIALI

Interazione di un gene primario mitocondriale con geni nucleari modificatori

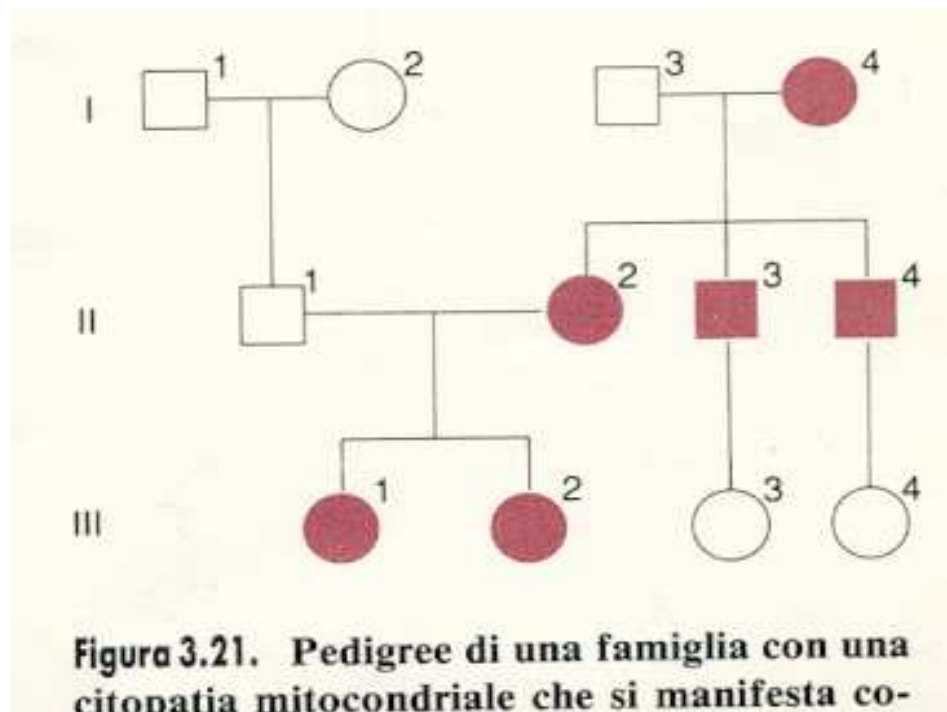
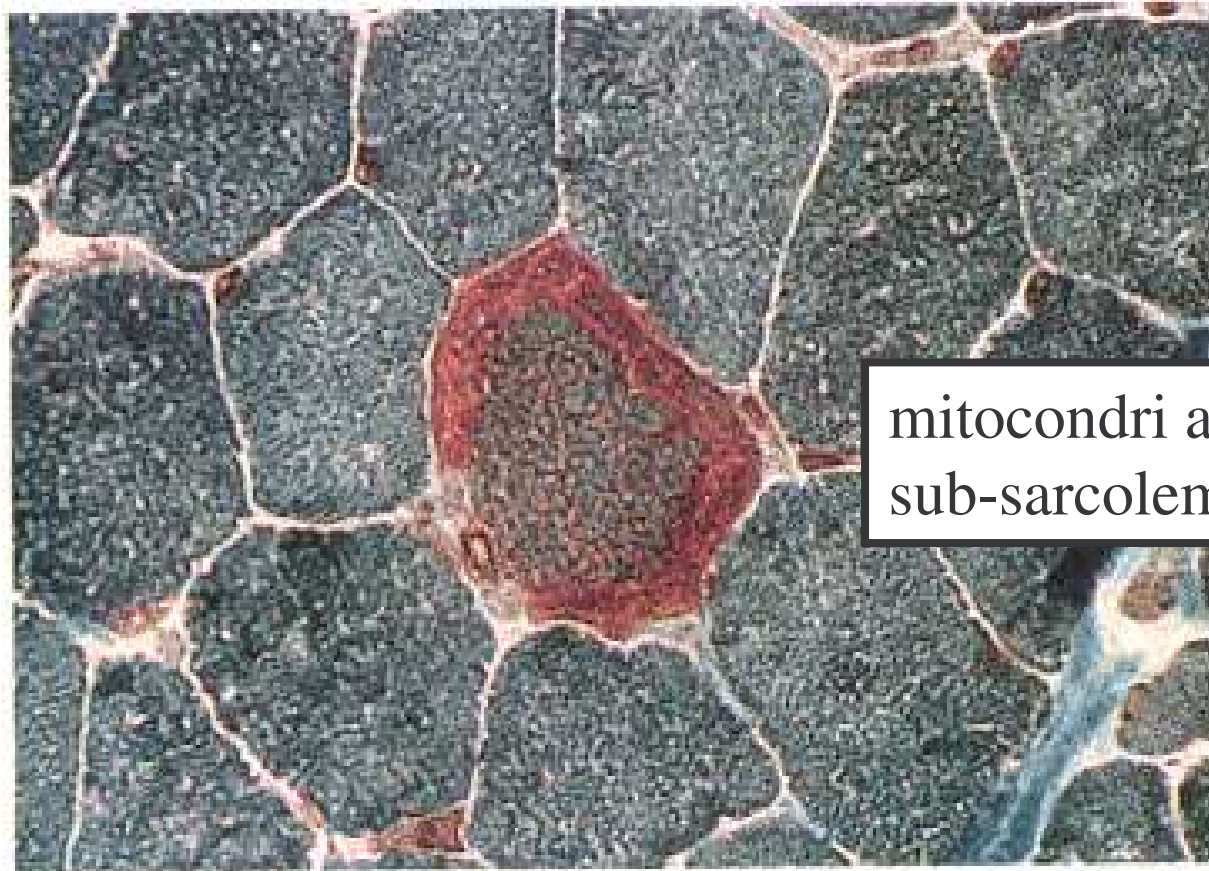
Johns DR, NEJM 1995

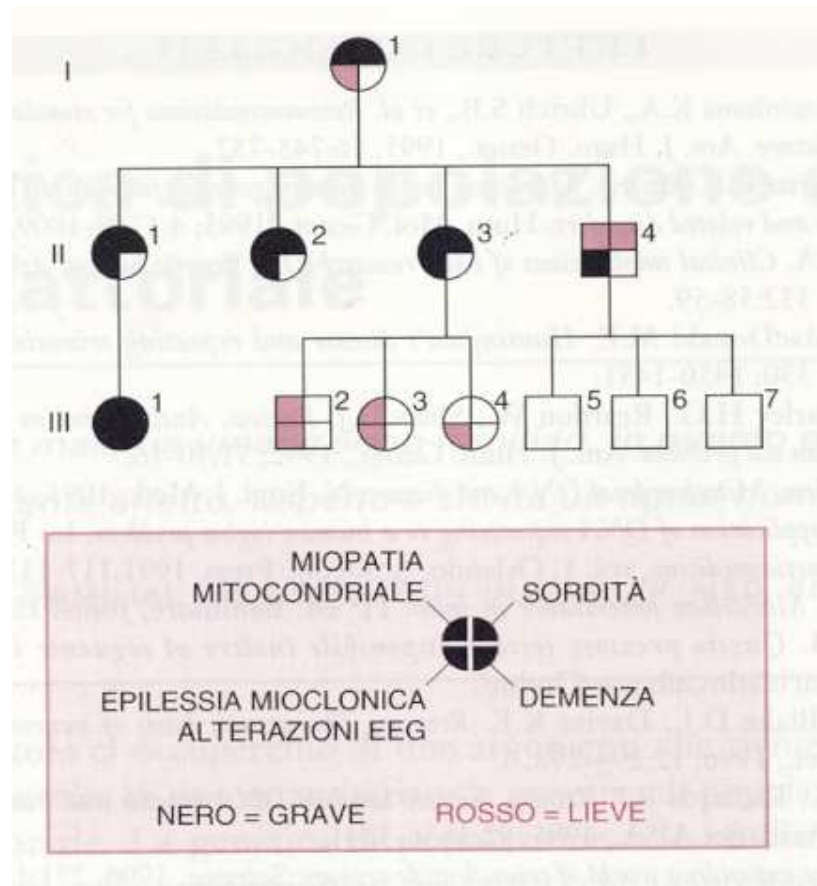
ALCUNE MITOCONDRIOPATIE

MALATTIA	MUTAZIONI
Kearns-Sayre oftalmoplegia retinopatia	Delezioni varie
Pearson anemia pancitopenia insuff panc	Del/Dup varie
PEO oftalmoplegia progressiva esterna	tRNA
MELAS encefalop mit acidosi latt ictus	tRNA
MERRF epilessia miocl fibre ross striate	tRNA
NARP neuropatia atassia retinite pigment	ATPasi 6
Leigh encefalomiopatia necrotizzante	ATPasi 6, g.nucl
Cardiomiopatia ipertrofica	tRNA
LHON Neuropatia ottica ereditaria Leber	Geni OXPHOS

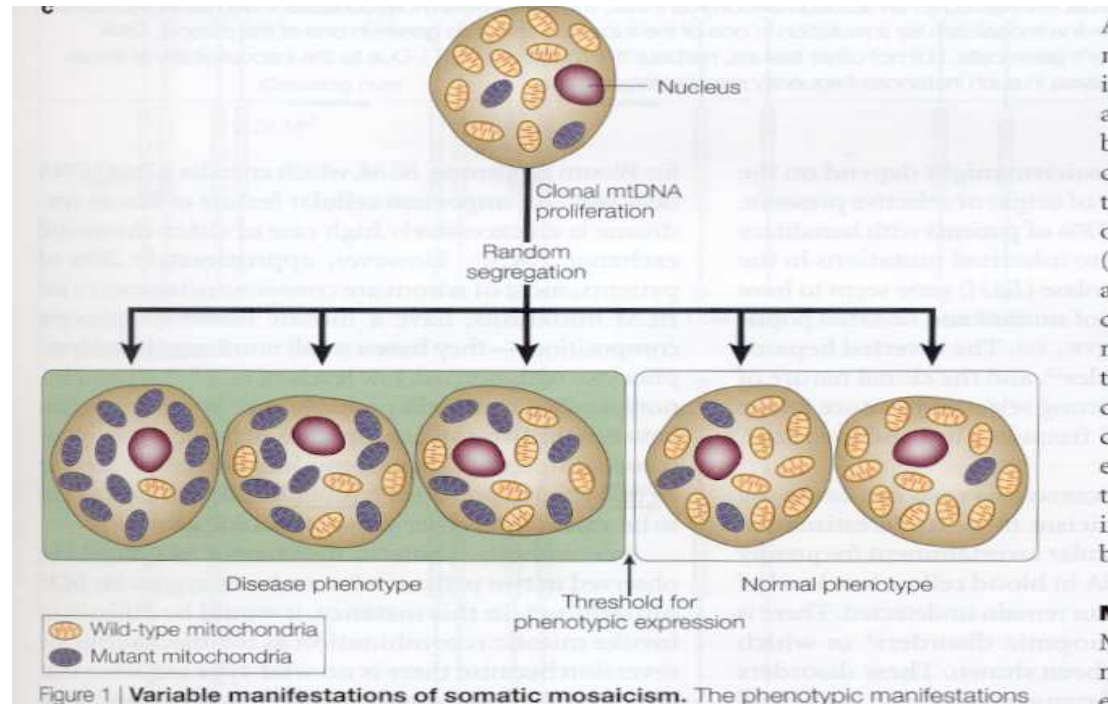
Epilessia mioclonica con fibre muscolari rosse striate

Figura 3.21. Pedigree di una famiglia con una citopatia mitocondriale che si manifesta co-

Gelehrter e Collins, Manuale di Genetica Medica, Masson 1993

“Ragged Red Fibers”

Colorazione Gomori tricromica modificata. Nature Med 1996; 2:1066

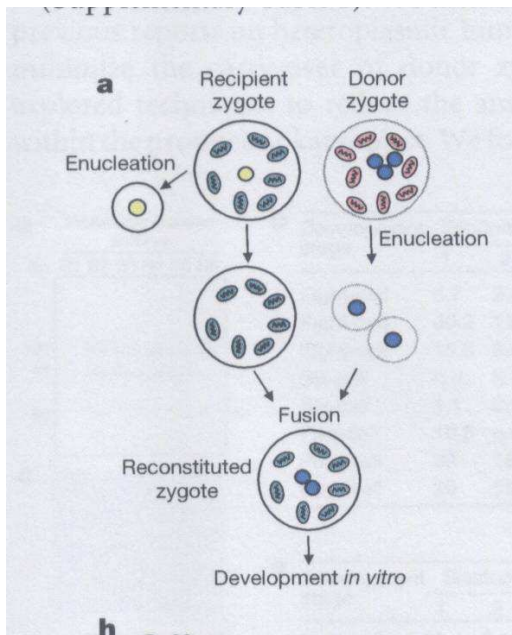
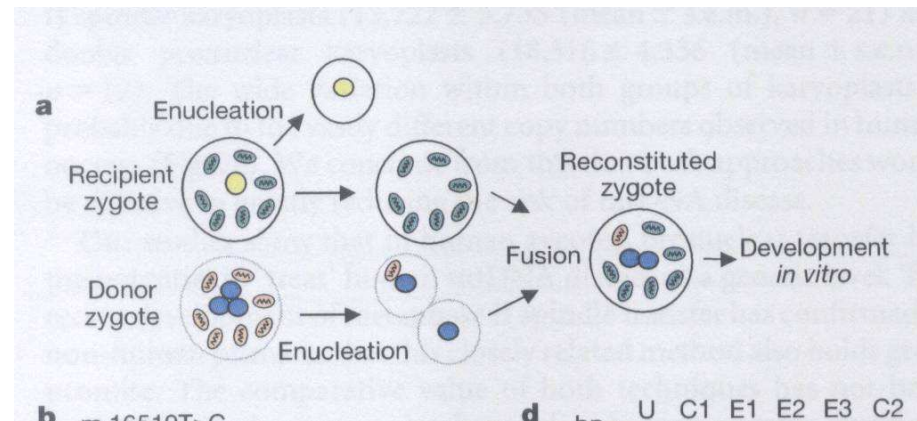
MERRF: eterogeneità fenotipica

Gelehrter Collins Ginsburg, Genetica medica, Masson 1999

ETEROPLASMIA

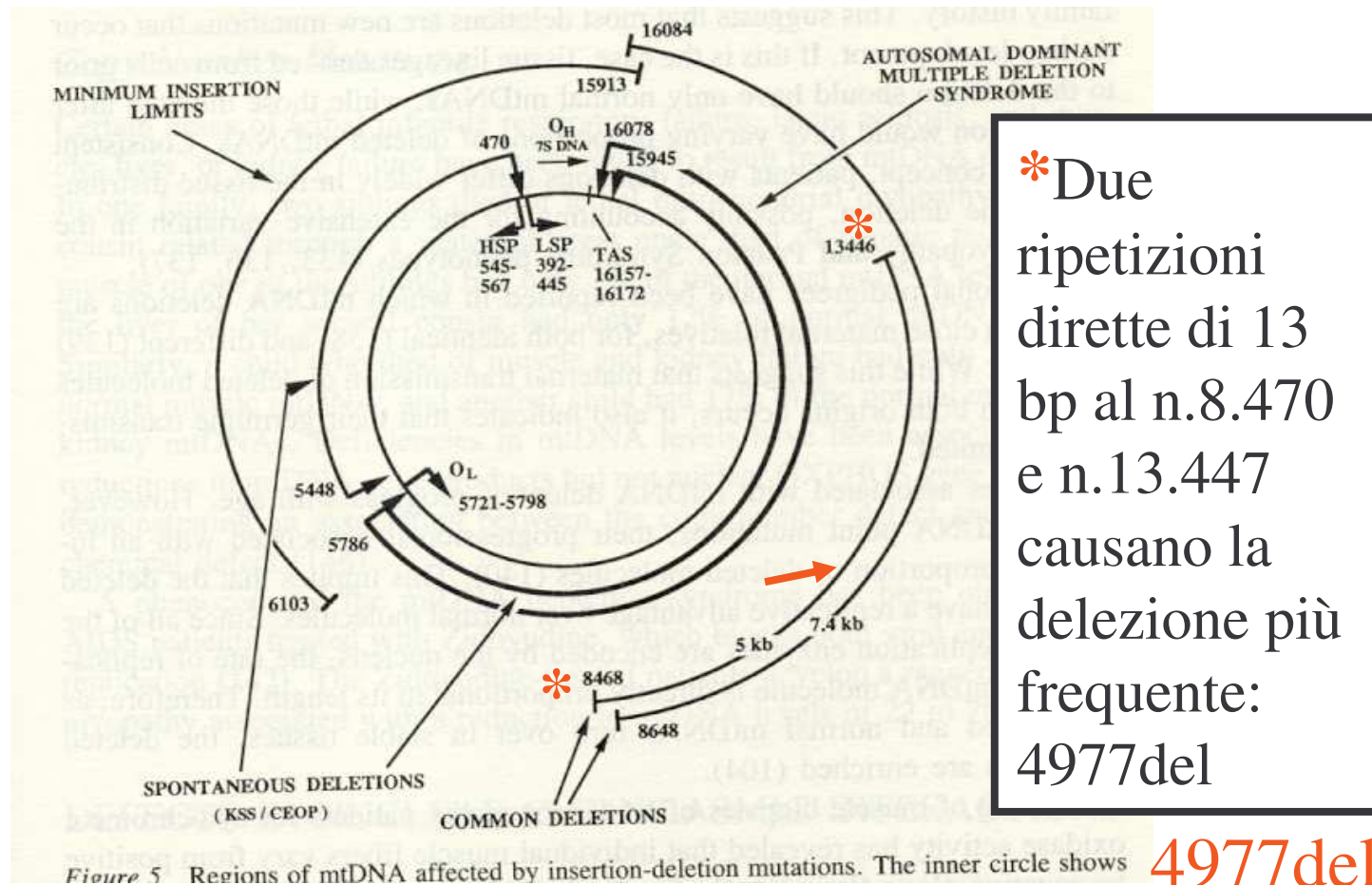
Figure 1 | **Variable manifestations of somatic mosaicism.** The phenotypic manifestations

Per misurare la varianza del livello di mtDNA mutato è necessario analizzare l'eteroplasmia in più di 50 cellule

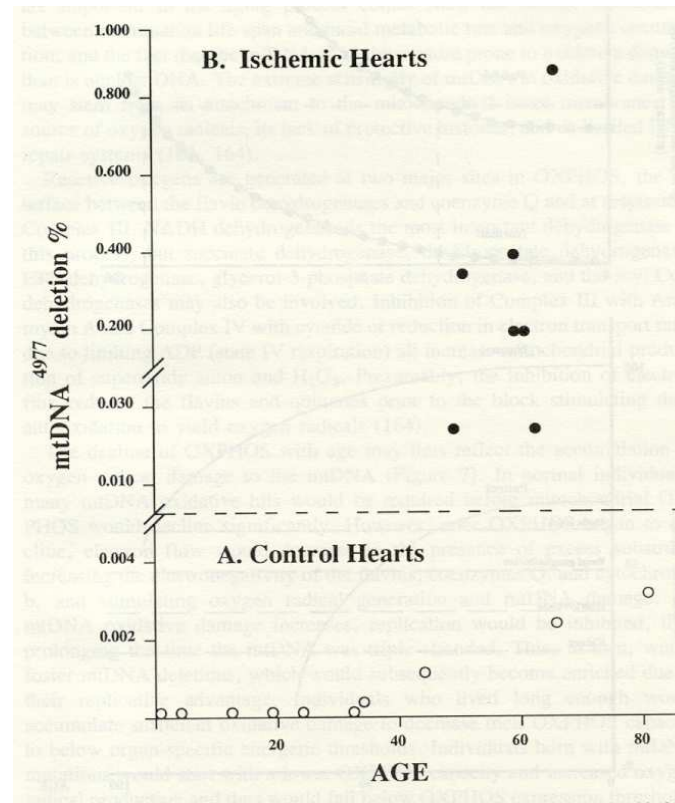
(Wonnapinij P et al, 2010)

Trasferimento dei pronuclei per prevenire la trasmissione di una malattia mitocondriale

Trasferimento di pronuclei

Rischio di trasferimento di mtDNA

Trasferimento di mtDNA è in media <2% (malattia: eteroplasmia c. 60%)

Craven L et al, Nature 2010

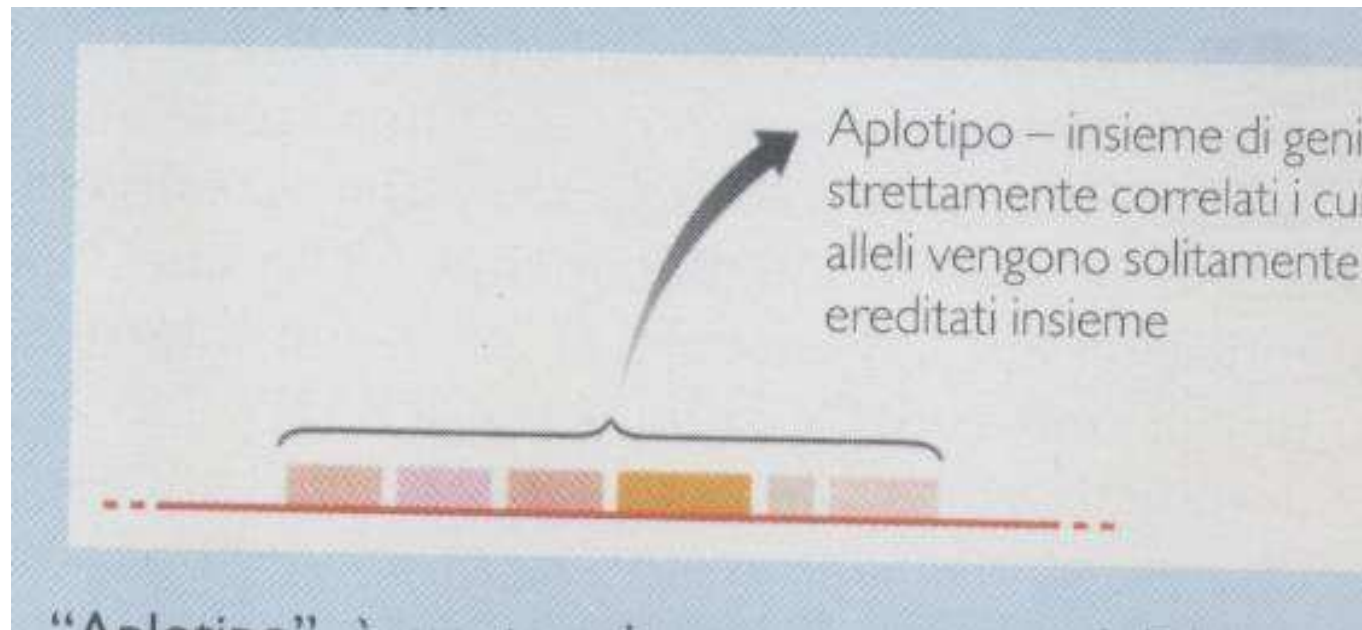
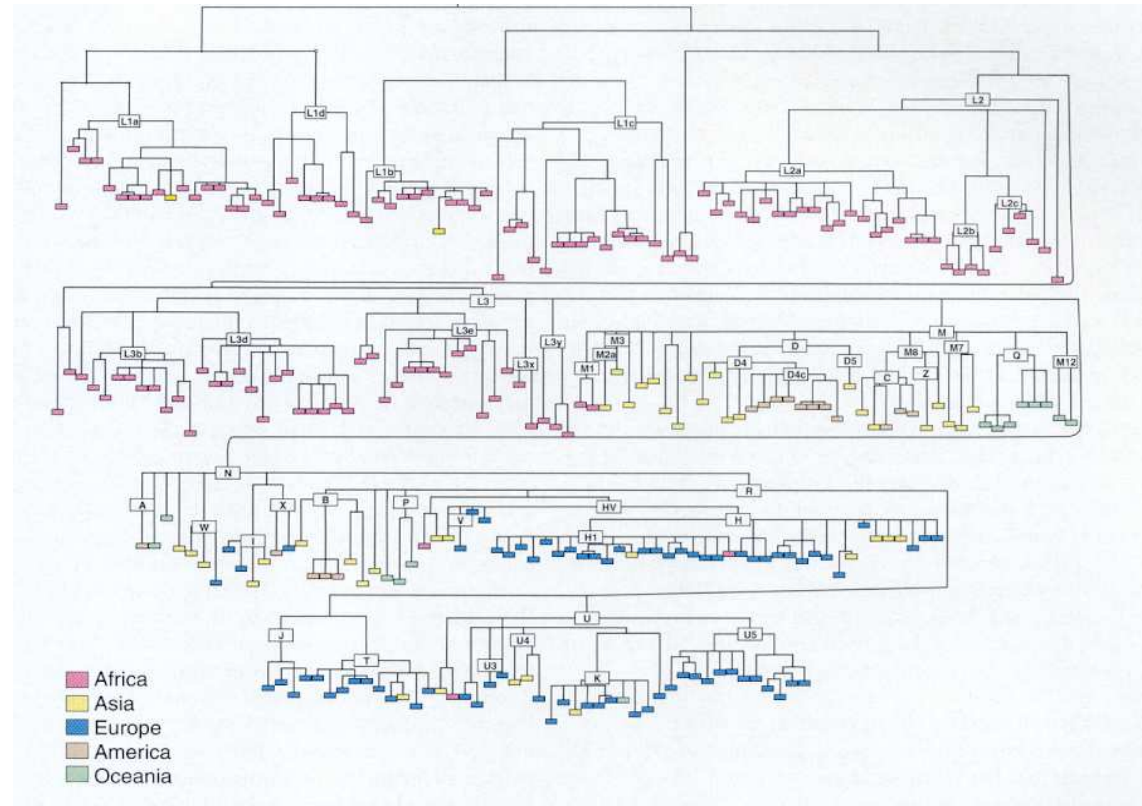
INS/DEL mtDNA

Wallace D, Ann Rev Biochem 1992

4977del e invecchiamento

Le mutazioni mitocondriali aumentano con l'età. Colpevoli o innocenti? Nel topo aumentano con l'età ma non determinano la durata della vita. (Vermulst M et al. Nat Genet 1997)

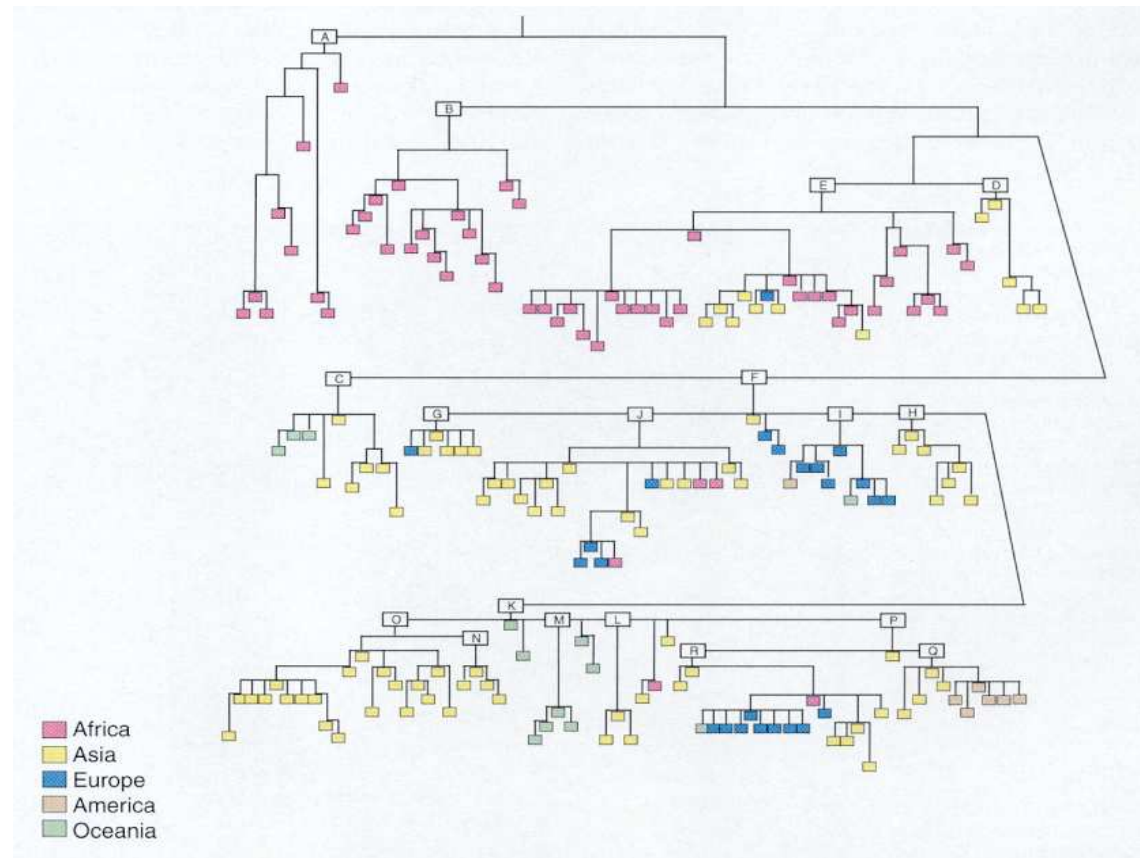
Wallace D, Ann Rev Biochem 1992

ANALISI del DNA MITOCONDRIALE e del CROMOSOMA Y nello STUDIO DELLA EVOLUZIONE UMANA

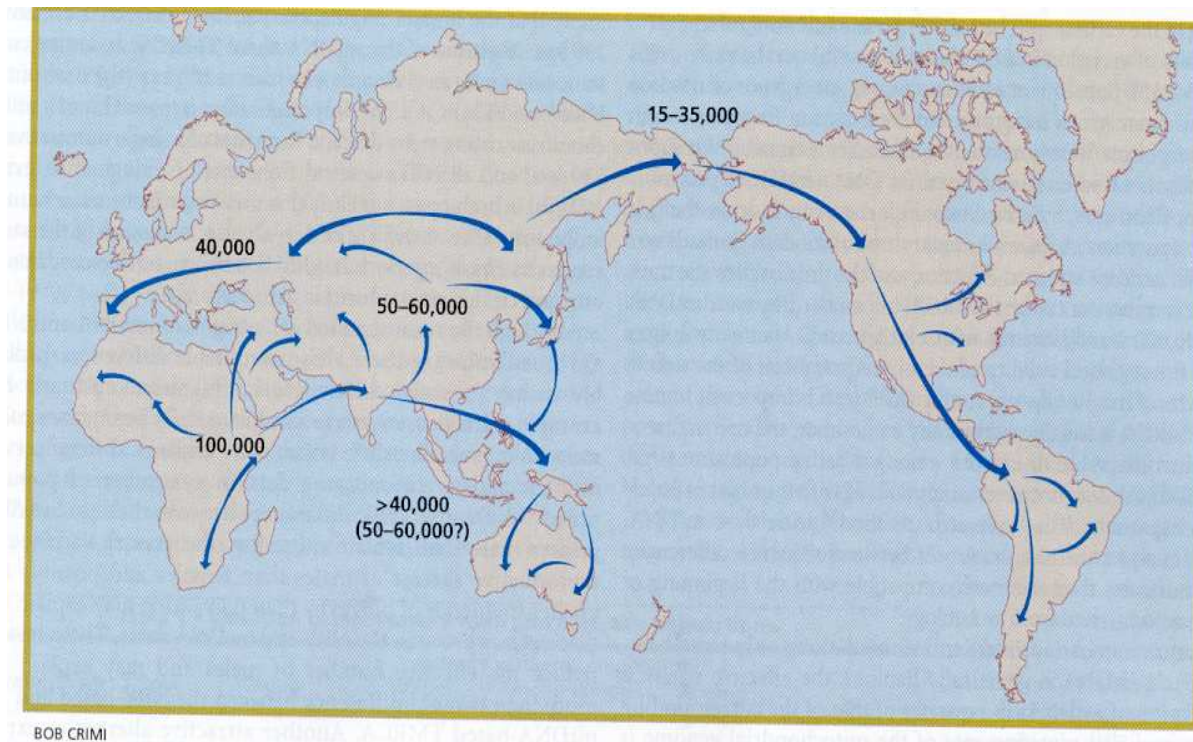
APLOTIPI

Brown T, Genomi, EdiSES 2000, pg 406

FILOGENESI APLOGRUPPI mtDNA

La lunghezza dei rami corrisponde al N di mutazioni

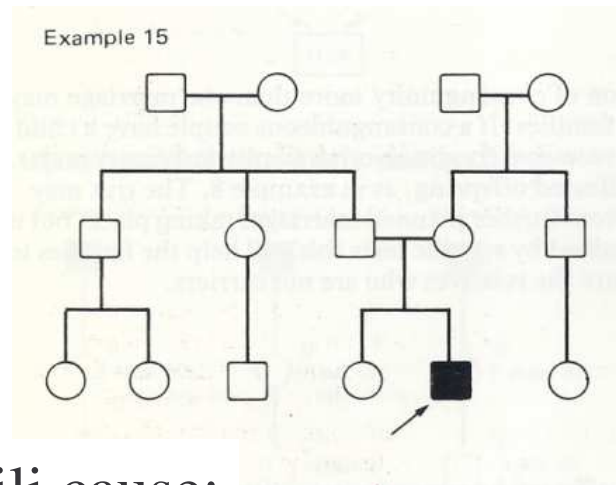
Cavalli-Sforza LL e M Feldman 2003

FILOGENESI APLOGRUPPI cr. Y

Cavalli-Sforza e Feldman 2003

Migrazione di Homo Sapiens

da studio aplogruppi cr.Y e mtDNA

Cavalli-Sforza e Feldman 2003

IL PROBLEMA DEI CASI ISOLATI

CASI ISOLATI

Possibili cause:

- Non-genetic
- Autosomal dominant: new mutation, non-paternity, or (rarely) parental germline mutation
- Autosomal recessive
- X linked recessive. May represent new mutation or inheritance from carrier mother
- Polygenic (multifactorial). Risk of recurrence generally low
- Chromosomal. Recurrence depends on type of abnormality, but generally low

Kingston, ABC of Clinical Genetics, Br Med J 1989

Opinioni errate sulle malattie genetiche

Tabella 13.6 Comuni opinioni errate a proposito dell'ereditarietà

1. L'assenza di altri individui affetti nella famiglia significa che una malattia non è genetica, e viceversa
2. Qualunque affezione presente alla nascita deve essere ereditaria
3. I traumi, mentali e fisici, della madre durante la gravidanza sono causa di malformazioni
4. Per le malattie genetiche non esiste trattamento
5. Se nella famiglia sono colpiti soltanto i maschi o soltanto le femmine, significa che la malattia è legata al sesso
6. Un rischio di 1 su 4 significa che, dopo la nascita di un bambino malato, i tre figli successivi non saranno affetti

Connor e Ferguson-Smith, Principi di Genetica Medica, Esculapio 1986

orphanet

http://www.orpha.net

ORPHANET è un utile servizio di informazioni sulle malattie rare e i farmaci orfani con accesso libero. Fornisce un elenco aggiornato delle sedi alle quali ci si può rivolgere per richiedere diagnosi e test genetici in Italia e in Europa.

Elenco alfabetico delle malattie, dei servizi di genetica medica, dei laboratori che effettuano le analisi, ecc.